

⑯ 日本国特許庁 (JP)
⑯ 公開特許公報 (A)

⑩ 特許出願公開
昭59—42373

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 293/12
A 61 K 31/33

識別記号
A B E
A B G
A B X

厅内整理番号
7330—4 C
7330—4 C
7330—4 C
7330—4 C

⑬ 公開 昭和59年(1984)3月8日
発明の数 3
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ ベンズイソセレナゾロンのシクロアルキル誘導体およびその製法

ルハイム 2 アム・クヴェツヒエ
ンハウフ 21

⑭ 特 願 昭58—126275

⑭ 発明者 オイゲン・エツチエンペルク
ドイツ連邦共和国デー-5000ケ

⑭ 出 願 昭58(1983)7月13日

ルン41ヒルゼヴエーク10

優先権主張 ⑭ 1982年7月14日 ⑭ 西ドイツ
(D E) ⑭ P 3226286.8

⑭ 出 願人 アー・ナツターマン・ウント・
シーゲゼルシャフト・ミツト
・ベシユレンクテル・ハフツング

⑭ 発明者 アンドレ・ヴエルテル
ドイツ連邦共和国デー-5024ブ
ルハイム・ライエルヴエーク11
アー

ドイツ連邦共和国デー-5000ケ
ルン30ナツターマンアレー1

⑭ 発明者 シグルト・レイツク
ドイツ連邦共和国デー-5024ブ

⑭ 代 理 人 弁理士 山下白

明細書

1.発明の名称 ベンズイソセレナゾロンのシクロアルキル誘導体およびその製法

2) R¹ および R² が同一または異なりそして互に独立して水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロキシル、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ニトロおよび(または)メチレンジオキシを示しそして他方 R³ がシクロヘキシル、シクロヘキテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニル、シクロオクテニル、ノルボルニル、ヘキサヒドロインダニル、ヘキサヒドロナフチルまたはアダマンチル基を示す前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

2.特許請求の範囲

1) 一般式 (I)



(式中 R¹ および R² は同一または異なりそして互に独立して水素、ハロゲン、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁~C₄ アルキル)アミノを示しましたは R¹ および R² は一緒によつてメチレンジオキシを示しそして他方 R³ は場合によつては二重結合を有する5~10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示す)のベンズイソセレナゾロン。

3) R¹ および R² が同一または異なりそして互に独立して水素、塩素、メチル、メトキシ、ニトロおよび(または)メチレンジオキシを示しそして他方 R³ がシクロヘキシル、2-シクロヘキセニルまたは3-シクロヘキセニル

基を示す前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

4) 2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

5) 6-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

6) 6-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

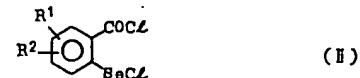
7) 2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載の

- 3 -

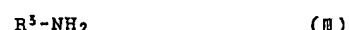
ベンズイソセレナゾロン。

8) 2-(3-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

9) 閉環条件下において一般式(II)



(式中 R^1 および R^2 は式(I)におけると同じ意義を有する)の0-クロロセレノベンゾイルクロライドを一般式(III)



(式中 R^3 は式(I)に示した意義を有する)の複素環式アミンと反応せしめて一般式(I)のベンズイソセレナゾロンを得ることを特徴とする前記特許請求の範囲第1項乃至第8項記載の化合物の製法。

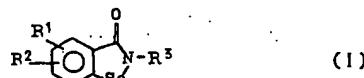
- 4 -

10) 医薬補助剤およびペヒクルと混合した活性成分として前記特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか一つに記載の式(I)の化合物を含有する薬学的生成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なベンズイソセレナゾロン、該化合物の製法およびリウマチ性型の炎症疾患の治療のための医薬における活性成分としての該化合物の使用に関する。

本発明の化合物は、一般式(I)



(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なりそして互に独立しそして水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、ニトロおよび(または)メチレンジオキシを示し、また R^1 および R^2 は一緒になつ

てメチレンジオキシを示し、そして他方 R^3 は場合によつては二重結合を有する5~10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示す)に相当する。

これに関連して、 R^1 および R^2 が同一または異なりそして互に独立して水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロキシル、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ニトロおよび(または)メチレンジオキシを示し、その他の R^3 がシクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロオクテニル、ノルボルニル、ヘキサヒドロインダニル、ヘキサヒドロナフチルまたはアダマンチル基を示す化合物が好適である。

R^1 および R^2 が同一または異なりそして互に独立して水素、塩素、メチル、メトキシ、ニト

- 5 -

ロおよび(または)メチレンジオキシを示しそして他方R³がシクロヘキシル、2-シクロヘキセニルまたは3-シクロヘキセニル基を示す化合物が特に好適である。

本発明による化合物の例は次のとおりである。

2-シクロペンチル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロペンテン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-メチル-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

- 7 -

2-シクロオクチル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(4-シクロオクテン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ノルボルニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(1-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(1-アダマンチル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび

2-(2-アダマンチル)-1,2-ベンズイ

- 9 -

5-ニトロ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

7-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5,6-メチレンジオキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘプチル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロペンテン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

- 8 -

ソセレナゾール-3(2H)-オン。

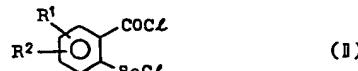
本発明による式(1)のベンズイソセレナゾロンは、例えばW.KrausおよびP.Oehme両氏によつて「Das Deut.Gesundheitswesen」第34(37)巻第1713~1718頁(1979年)および第34(37)巻第1769~1773頁(1979年)に定義されているような感染疾患の予病および治療、免疫系統の刺載またはセレン欠乏症のような多数の疾患の治療に対して使用することができる。

しかしながら、式(1)のベンズイソセレナゾロンは、特に抗動脈硬化および抗炎症性質によつて特徴づけられる。この化合物は、特に例えば関節症または慢性感染性関節炎のようなりウチチ性疾患の治療に適当している。新規な化合物は非毒性でありそして既知の抗炎症治療剤に反して潰瘍形成または胃腸刺載を示さないので非常によく許容されることにより特徴づけられ

- 10 -

る。

一般式(I)の新規なベンズイソセレナゾロンは、それ自体既知の方法で得ることができる。この方法においては、閉環条件下において式(II)



(式中R¹およびR²は式(I)に示した意義を有する)の。-クロロセレノベンゾイルクロライドを式(III)



(式中R³は式(I)に示した意義を有する)のシクロアルキルアミンと反応せしめて式(I)のベンズイソセレナゾロンを得る。

適当な。-クロロセレノベンゾイルクロライドの製造は、A.RuwetおよびM.Renson両氏の方法[「Bull.Soc.Chim.Belg.」第15巻第157~163頁(1966年)]によつて実施される。

-11-

2-クロロセレノ-3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロライド。

適当な出発化合物(III)の例は次のとおりである。

シクロペンチルアミン、4-アミノ-1-シクロペンテン、シクロヘキシルアミン、3-アミノ-1-シクロヘキセン、4-アミノ-1-シクロヘキセン、シクロヘプチルアミン、5-アミノ-1-シクロヘプテン、シクロオクチルアミン、5-アミノ-1-シクロオクテン、2-ノルボルニルアミン、2-アミノヘキサヒドロインダン、3-アミノヘキサヒドロインダン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、1-アダマンチルアミンおよび2-アダマンチルアミン。

本発明はまた、式(I)の化合物を含有する薬学的生成物に関する。

-13-

式(II)の適当な出発化合物の例は次の化合物である。

2-クロロセレノベンゾイルクロライド、
2-クロロセレノ-4-クロロベンゾイルクロライド、

2-クロロセレノ-4-メチルベンゾイルクロライド、
2-クロロセレノ-4-メトキシベンゾイルクロライド、

2-クロロセレノ-5-クロロベンゾイルクロライド、
2-クロロセレノ-5-メトキシベンゾイルクロライド、

2-クロロセレノ-5-ニトロベンゾイルクロライド、
2-クロロセレノ-3-メトキシベンゾイルクロライドおよび

-12-

本発明による薬学的生成物は、単独かまたは薬学的に使用できるベヒクルと一緒にした活性成分を含有する経口または直腸的投与のような内部投与および非経口的投与のための生成物である。活性成分の医薬処方は、有利には、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル、坐剤、顆粒、溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような所望の投与に適当するように調節された单一使用形態にある。化合物の使用量は通常は1日当り10~1,000mg好適には30~300mgの間にありそしてこれは一度にかまたは1日当り数回好適には1日当り2または3回に投与することができる。

本発明の化合物の製造は、以下の例によつてより詳細に説明される。

例 1

2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナ

-14-

ゾール - 3 (2H) - オン

四塩化炭素 80 mL に溶解したシクロヘキシルアミン 4.7g (0.074モル) を、窒素雰囲気下で搅拌および水中で冷却 (温度 < 10°C) しながら、四塩化炭素 60 mL 中の 0 - クロロセレノベンゾイルクロライド 4.9 (0.015モル) の溶液に徐々に滴加する。室温で 1 時間搅拌した後、析出した沈殿を沪取し、少量の四塩化炭素、0.5 N 塩酸および水で洗浄し、乾燥そして四塩化炭素それからトルエンから再結晶する。収量 3.1g (理論値の 70%)。融点 159~160°C。

IR(KBr 中) : 1590 cm⁻¹

MS(m/e) : 281 (24.8%), 199 (100%), 184 (16.5%), 156 (14.2%)

次の化合物が例 1 の操作と同様にして製造される。

例 2

-15-

2 - シクロペンチル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

6 - メチル - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

6 - メトキシ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

6 - クロロ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

5 - ニトロ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

5 - クロロ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

7 - メトキシ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

5,6 - メチレンジオキシ - 2 - シクロヘキシル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

特開昭59-42373 (5)

2 - (2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 1,2

- ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

収率: 理論値の 67%。融点 142~143°C。

IR(KBr 中) : 1585 cm⁻¹

MS(m/e) : 279 (42.3%), 199 (100%), 184 (45.2%), 156 (11.6%), 80 (9.6%)

例 3

2 - (3 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 1,2

- ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

収率: 理論値の 66%。融点 169~171°C。

IR(KBr 中) : 1310 cm⁻¹

MS(m/e) : 279 (17.5%), 225 (19.7%), 200 (100%), 184 (18.6%), 156 (27.3%) 80 (76.0%)。

次の化合物が例 1 の操作と同様にして製造される。

-16-

2 - シクロヘプチル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (3 - シクロペンテン - 1 - イル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - シクロオクチル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (4 - シクロオクテン - 1 - イル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (2 - ノルボルニル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (2 - ヘキサヒドロインダニル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (3 - ヘキサヒドロインダニル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (1 - ヘキサヒドロナフチル) - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、

2 - (2 - ヘキサヒドロナフチル) - 1,2 -

-17-

-911-

-18-

ベンズイソセレナゾール - 3(2H) - オン、
2 - (1 - アダマンチル) - 1,2 - ベンズイ
ソセレナゾール - 3(2H) - オン、
2 - (2 - アダマンチル) - 1,2 - ベンズイ
ソセレナゾール - 3(2H) - オン。

特許出願人 アー・ナツターマン・ウント・
シーエ・ゲゼルシヤフト・ミット・
ベシユレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 山 下

